

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-147

Version: 1.0

Stand: 11.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2192

DOI: 10.60584/A25-147

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.11.2025

Interne Projektnummer

A25-147

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-147>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-147>.

Schlagwörter

Selumetinib, Neurofibrom – plexiformes, Nutzenbewertung, NCT04924608

Keywords

Selumetinib, Neurofibroma – Plexiform, Benefit Assessment, NCT04924608

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Merlin Bittlinger
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Claudia Lenkewitz
- Dominik Schierbaum
- Felix Schwarz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Selumetinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Die Selumetinib-Monotherapie ist bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.20
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.20
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.27
I 4.3 Ergebnisse	I.28
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.32
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.34
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.34
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.37
I 6 Literatur	I.39
I Anhang A Suchstrategien.....	I.41
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.42
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.46

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.5
Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. BSC.....	I.11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	I.16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	I.19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	I.27
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	I.29
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität) – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.30
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC.....	I.35
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selumetinib im Vergleich zu BSC	I.37
Tabelle 16: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.42
Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.44
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.44
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	I.45

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCI	National Cancer Institute
NRS	Numerical Rating Scale
PedsQL	Paediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PAINS-pNF	PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma
PII-pNF	Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Erwachsenen.	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Studie KOMET

Die Studie KOMET ist eine noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III Zulassungsstudie zum Vergleich von Selumetinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen eingeschlossen.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Selumetinib (N = 71) oder Placebo (N = 74) zugeteilt. Die Behandlung mit Selumetinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. In beiden Studienarmen war jegliche erforderliche Begleitbehandlung erlaubt.

Die Studie KOMET gliedert sich in eine randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase bis zum Abschluss von 12 Behandlungszyklen (48 Wochen) und eine offene, einarmige Studienphase, in der alle Patientinnen und Patienten Selumetinib erhalten konnten. Diese Phase ist noch laufend. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der randomisierten Behandlungsphase.

Primärer Endpunkt der Studie KOMET ist die objektive Ansprechrates definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen der Zielläsion oder einem bestätigten partiellen Ansprechen basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung gemäß den Kriterien einer Arbeitsgruppe zur Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KOMET als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Morbidität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität*Chronische Schmerzen (Numerical Rating Scale [NRS])*

Für den Endpunkt chronische Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzspitzen (NRS)

Für den Endpunkt Schmerzspitzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerzen

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Psychosoziale Morbidität (Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale [PlexiQoL])

Für den Endpunkt psychosoziale Morbidität erhoben mit dem PlexiQoL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Systemorganklasse [SOC], UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT [bevorzugter Begriff], UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich negative Effekte von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes. Darüber hinaus zeigen sich für verschiedene spezifische schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit Ausmaß bis zu erheblich.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse für die Endpunkte chronische Schmerzen und Schmerzspitzen mit statistisch signifikanten, aber nicht relevanten Vorteilen für Selumetinib sind die vorliegenden negativen Effekte bei den Nebenwirkungen nicht ausreichend, um daraus einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 ein Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib.

Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Erwachsenen.	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Erwachsenen.	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindestdauer festlegt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selumetinib (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Selumetinib (letzte Suche am 01.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selumetinib (letzte Suche am 21.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selumetinib (letzte Suche am 21.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selumetinib (letzte Suche am 26.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D134BC00001 (KOMET ^c)	ja	ja	nein	ja [2]	Ja [3-5]	ja [6]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KOMET herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KOMET	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Neurofibromatose Typ 1 ^b mit ▪ inoperablen^c, symptomatischen^d plexiformen Neurofibromen ▪ ≥ 1 messbare Zielläsion^e ▪ ECOG-PS 0 oder 1	Selumetinib (N = 71) Placebo (N = 74)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zu 12 Zyklen zu je 28 Tagen (randomisierte Phase) ^{f, g} Beobachtung: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation	44 Zentren in Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich 11/2021–laufend	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Patientinnen und Patienten mit einem plexiformen Neurofibrom und mindestens einem weiteren Diagnosekriterium für die Neurofibromatose Typ 1 gemäß internationalen Empfehlungen [7] c. definiert als ein plexiformes Neurofibrom, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne dass nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers ein erhebliches Morbiditätsrisiko besteht (beispielsweise erhebliche Blutungen oder Schäden an Nerven und / oder umgebenden lebenswichtigen Strukturen) d. definiert als klinisch signifikante Symptome (z. B. Schmerzen, motorische Dysfunktion, Entstellungen), die nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers durch das plexiforme Neurofibrom verursacht sind e. Als Zielläsion definiert war das nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers klinisch relevanteste plexiforme Neurofibrom, das für eine volumetrische Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie geeignet war. f. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten bei Krankheitsprogression gemäß den Kriterien der REINS-Arbeitsgruppe [8] zu einer Behandlung mit Selumetinib wechseln. g. Nach der randomisierten Behandlungsphase konnten alle Patientinnen und Patienten Selumetinib erhalten. Diese Phase ist noch laufend. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; REINS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
KOMET	Selumetinib 25 mg/m ² KOF oral, 2-mal täglich, gemäß Fachinformation [9]	Placebo oral, 2-mal täglich
	Dosisanpassung: Therapieunterbrechung und Dosisreduktion gemäß Fachinformation [9] aufgrund inakzeptabler Toxizität erlaubt^a	
	Begleitbehandlung - jegliche erforderliche Begleitbehandlung ist erlaubt <u>nicht erlaubt</u> - systemische Therapie der plexiformen Neurofibrome (z. B. Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Biologika, monoklonale Antikörper, MEK-Inhibitoren [außer Selumetinib]) - Strahlentherapie der plexiformen Neurofibrome	
	Vorbehandlung <u>nicht erlaubt</u> - systemische Therapie der plexiformen Neurofibrome < 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Gabe der Studienmedikation (z. B. Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Biologika, monoklonale Antikörper und MEK-Inhibitoren) - jegliche Strahlentherapie > 6 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation	
a. Abbruch der Studienmedikation bei mehr als 2 Dosisreduktionen, bei Auftreten eines schwere UE von CTCAE-Grad 4, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht oder einer Dosisunterbrechung ≥ 4 Wochen.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KOF: Körperoberfläche; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

Die Studie KOMET ist eine noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III Zulassungsstudie zum Vergleich von Selumetinib mit Placebo. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 48 Wochen (12 Zyklen zu je 28 Tagen).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen eingeschlossen. Die Diagnose erforderte das Vorliegen eines plexiformen Neurofibroms sowie mindestens eines weiteren diagnostischen Kriteriums der Neurofibromatose Typ 1 gemäß internationalen Empfehlungen [7]. Als inoperabel galt ein plexiformes Neurofibrom, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität (beispielsweise eine erhebliche Blutung oder Schädigung von Nerven und / oder lebenswichtigen Strukturen) aufgrund von Ummantelung, Invasivität oder hoher Vaskularisierung des plexiformen Neurofibroms. Als symptomatisch galten Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten Symptomen die, gemäß Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes, durch das plexiforme Neurofibrom verursacht wurden, wie beispielsweise Schmerzen,

motorische Dysfunktion oder Entstellung. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens 1 messbares plexiformes Neurofibrom aufweisen, definiert als ein Neurofibrom von mindestens 3 cm in einer Dimension, das entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Nervenfaszikel und -verzweigungen betrifft und mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie messbar ist (auf mindestens 3 Bildschichten sichtbar mit ausreichend gut definierter Kontur).

Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion aufweisen. Zudem war innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss eine stabile Schmerzmedikation der plexiformen Neurofibrome erforderlich. Patientinnen und Patienten führten in dieser 28-tägigen Screening-Periode ein elektronisches Schmerztagebuch. Gemäß Einschlusskriterien musste dabei in mindestens 2 verschiedenen Wochen an mindestens 4 von 7 Tagen der chronische Schmerzwert dokumentiert werden.

Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten oder vermuteten malignen Gliom oder einem malignen peripheren Nervenscheidentumor. Patientinnen und Patienten mit niedriggradigem Gliom (beispielsweise einem Optikusgliom), die keine systemische Therapie oder Strahlentherapie benötigten, waren zugelassen. Weitere Ausschlusskriterien umfassten klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, ophthalmologische Erkrankungen wie retinale Pigmentepithelabhebung, zentrale seröse Retinopathie oder retinaler Venenverschluss sowie gastrointestinale Erkrankungen, die eine adäquate Absorption der Studienmedikation verhindern würden.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Selumetinib (N = 71) oder Placebo (N = 74) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem durchschnittlichen Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion während der Screening-Periode (< 3 vs. ≥ 3, auf einer 11-stufigen Numerical Rating Scale [NRS] von 0 [keine Schmerzen] bis 10 [größtmöglicher Schmerz]) sowie der geografischen Region (Europa vs. China vs. Japan vs. Rest der Welt [Australien, Brasilien, Kanada und die USA]).

Die Behandlung mit Selumetinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation [9]. In beiden Studienarmen war jegliche erforderliche Begleitbehandlung erlaubt (siehe unten Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Die Studie KOMET gliedert sich in eine randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase bis zum Abschluss von 12 Behandlungszyklen (48 Wochen) und eine offene, einarmige Studienphase, in der alle Patientinnen und Patienten Selumetinib erhalten konnten. Diese Phase ist noch laufend. Während der randomisierten Behandlungsphase konnten die

Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bei Krankheitsprogression gemäß den Kriterien einer Arbeitsgruppe zur Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) [8] zu einer Behandlung mit Selumetinib wechseln. Dies betraf 3 Patientinnen und Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie KOMET ist die objektive Ansprechrates bis zum Ende von Zyklus 16, definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen der Zielläsion oder einem bestätigten partiellen Ansprechen basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung gemäß REiNS-Kriterien [8]. Als Zielläsion galt das nach Einschätzung der Prüfarztin / des Prüfarztes klinisch relevanteste, mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie (MRT) messbare, plexiforme Neurofibrom (Patientinnen und Patienten konnten mehr als ein klinisch relevantes plexiformes Neurofibrom haben). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

In der Studie geplante Datenschnitte

Für die Studie KOMET waren folgende Datenschnitte geplant:

- 05.08.2024: präspezifizierte primäre Analyse geplant für den Zeitpunkt an dem alle Patientinnen und Patienten den 16. Zyklus abgeschlossen hatten
- 17.03.2025: präspezifizierte finale Analyse geplant für den Zeitpunkt an dem alle Patientinnen und Patienten den 24. Zyklus abgeschlossen hatten

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der vergleichenden, randomisierten 48-wöchigen Behandlungsphase nach 12 Zyklen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Selumetinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (> 18 Jahre) mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gemäß Studienprotokoll durften die Patientinnen und Patienten jegliche erforderliche Begleitbehandlung erhalten. Die Begleitmedikation sollte im Studienverlauf möglichst stabil gehalten werden, insbesondere bei Wirkstoffen mit einer möglichen Wechselwirkung mit der Studienmedikation; klinisch indizierte Anpassungen waren jedoch jederzeit zulässig und wurden dokumentiert. Aus den vorliegenden Informationen zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass fast alle (100 % im Interventionsarm vs. 93 % im Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten in der Studie KOMET mindestens 1 Begleitbehandlung erhielten.

Die häufigste Begleitbehandlung in beiden Studienarmen war eine Schmerzmedikation (nicht opioide Analgetika und Opiate sowie Gabapentinoide). Darüber hinaus wurden u. a. Glukokortikoide, systemische Antihistaminika sowie Protonenpumpenhemmer eingesetzt. Des Weiteren kam ein breites Spektrum an Arzneimitteln zur Behandlung unterschiedlichster Symptome zum Einsatz. Medikamente zur Behandlung von Hautsymptomen wurden im Interventionsarm deutlich häufiger eingesetzt als im Vergleichsarm (z. B. Antiinfektiva bei Akne (42 % vs. 4 %), Tetrazykline (41 % vs. 4 %), wobei auch die Behandlung von Nebenwirkungen umfasst ist.

Zusammenfassend werden die in der Studie KOMET eingesetzten Begleitbehandlungen als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
KOMET		
Alter [Jahre], MW (SD)	33 (11)	30 (9)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	43 / 57
Geografische Region, n (%)		
Europa	31 (44)	30 (41)
Rest der Welt ^a	22 (31)	23 (31)
China	11 (16)	13 (18)
Japan	7 (10)	8 (11)
Krankheitsdauer [Jahre]		
Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Gabe der Studienintervention, MW (SD)	23,1 (13,5)	18,6 (12,7)
Zeit zwischen Diagnose inoperabler plexiformer Neurofibrome und erster Gabe der Studienintervention, MW (SD)	8,7 (11,4)	8,1 (11,3)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
Gründe für die Inoperabilität der plexiformen Neurofibrome, n (%)		
in der Nähe lebenswichtiger Strukturen	36 (51)	40 (54)
Invasivität	32 (45)	34 (46)
Umhüllung lebenswichtiger Strukturen	19 (27)	25 (34)
hohe Vaskularisierung	19 (27)	25 (34)
inakzeptables Risiko durch die Vollnarkose	1 (1)	0 (0)
andere	13 (18)	17 (23)
fehlend	1 (1)	0 (0)
Volumen der Zielläsion ^b [ml]		
Median [Q1; Q3]	92,0 [25,0; 355,2]	221,9 [49,7; 529,6]
MW (SD)	481,0 (1231,0)	539,5 (927,2)
Lokalisation der Zielläsion, n (%)		
Rumpf	21 (30)	19 (26)
Rumpf / Extremitäten	16 (22)	11 (15)
Extremitäten	13 (18)	18 (24)
Hals / Rumpf	8 (11)	11 (15)
Kopf und Hals	7 (10)	5 (7)
Kopf	5 (7)	7 (10)
Körper	1 (1)	2 (3)
andere	0 (0)	1 (1)
von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik, n (%) ^c		
jegliche Symptome	71 (100)	74 (100)
Schmerzen	62 (87)	61 (82)
Entstellungen hervorgerufen durch plexiforme Neurofibrome	23 (32)	17 (23)
Beeinträchtigung der Bewegung	19 (27)	19 (26)
motorische Schwäche	14 (20)	19 (26)
sensorische Defizite	8 (11)	13 (18)
motorische Störungen im Gesicht	7 (10)	3 (4)
Verlust der Sehkraft	2 (3)	3 (4)
Atemwegsobstruktion	2 (3)	3 (4)
Schluckbeschwerden	2 (3)	2 (3)
Darmdysfunktion	2 (3)	2 (3)
Hörverlust	2 (3)	0 (0)
Atemwegsbeeinträchtigung	1 (1)	1 (1)
Blasendysfunktion	1 (1)	2 (3)
Sprachstörungen	0 (0)	1 (1)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
andere Symptome	12 (17)	19 (26)
weitere plexiforme Neurofibrome, [ja / nein], %	25 / 75	41 / 59
Therapieabbruch, n (%) ^{d, e}	13 (18,3)	9 (12,2)
Studienabbruch, n (%) ^{f, g}	17 (23,9)	14 (18,9)
a. umfasst Australien, Brasilien, Kanada und die USA b. Als Zielläsion definiert war das nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes klinisch relevanteste plexiforme Neurofibrom, das für eine volumetrische Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie geeignet war. c. Patientinnen und Patienten konnten ≥ 1 Symptome aufweisen d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (10 % vs. 7 %), Entscheidung der Patientin oder des Patienten (6 % vs. 5 %), Lost to Follow-up (1 % vs. 0 %). e. zum Ende der randomisierten Studienphase (Ende von Zyklus 12) f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (14 % vs. 8 %), Entscheidung der Patientin oder des Patienten (4 % vs. 8 %), Krankheitsprogression (3 % vs. 0 %). g. zum Zeitpunkt der geplanten Auswertung des primären Endpunkts zum Ende von Zyklus 16 (05.08.2024) m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen der Studie KOMET weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 33 Jahre bzw. 30 Jahre alt und überwiegend aus Europa (44 % vs. 41 %) oder aus Australien, Brasilien, Kanada oder den USA (31 % vs. 31 %). Das Verhältnis von Frauen und Männern unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen (Frauenanteil: 54 % vs. 43 %). Zudem zeigten sich geringe Unterschiede in der Zeit seit Erstdiagnose (im Mittel 23 Jahre vs. 19 Jahre). Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome auf. Das häufigste Symptom waren Schmerzen (87 % vs. 82 %), gefolgt von durch plexiforme Neurofibrome hervorgerufene Entstellungen (32 % vs. 23 %) sowie Beeinträchtigung der Bewegung (27 % vs. 26 %). Deutliche Unterschiede zeigten sich im medianen Volumen der durch die Prüferärztin / den Prüferarzt als Zielläsion festgelegten plexiformen Neurofibrome mit einem deutlich kleineren medianen Volumen im Interventionsarm (92 ml vs. 222 ml). Zudem hatten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm seltener ein weiteres plexiformes Neurofibrom (25 % vs. 41 %).

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (18,3 % vs. 12,2 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch waren UEs. Ein Studienabbruch war

im Interventionsarm häufiger als im Vergleichsarm (23,9 % vs. 18,9 %). Der häufigste Grund waren UEs (Tabelle 8).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KOMET	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KOMET als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie KOMET aus OECD-Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich) stamme. Er gibt weiter an, dass die unterstützende Versorgung in der Studie KOMET mit der Versorgung in Deutschland vollständig vergleichbar sei. Zudem lägen keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Merkmal geografische Region vor. Insgesamt gibt es aus Sicht des pU keine Hinweise auf eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie KOMET auf den deutschen Versorgungskontext.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - chronische Schmerzen erhoben über eine NRS
 - Schmerzspitzen erhoben über eine NRS
 - Beeinträchtigung durch Schmerzen
 - psychosoziale Morbidität erhoben über die Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale (PlexiQoL)
 - körperliche Funktionsfähigkeit
 - Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, UEs)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität ^a	Chronische Schmerzen (NRS)	Schmerzspitzen (NRS)	Beeinträchtigung durch Schmerzen	Psychosoziale Morbidität (PlexiQoL)	Körperliche Funktionsfähigkeit	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^c
KOMET	ja	ja	ja	nein ^e	ja	nein ^e	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3. c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs). e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte f. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NRS: Numerical Rating Scale; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala														

Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion

In der vorliegenden Indikation weisen die Patientinnen und Patienten Symptomatik aufgrund ihrer plexiformen Neurofibrome auf. Selumetinib stellt aufgrund seines Wirkmechanismus eine krankheitsmodifizierende Therapie dar. Eine Reduktion der Tumorgroße kann potenziell zur Linderung der Symptomatik führen.

Der pU legt in seinem Dossier verschiedene Analysen der Volumenänderung der Zielläsion vor (absolute / prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline, beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion, Patientinnen und Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um ≥ 20 % im Vergleich zu Baseline). Diese Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung des Endpunkts Volumenänderung in der Studie KOMET erfolgte eine volumetrische MRT-Analyse des von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als Zielläsion ausgewählten plexiformen Neurofibroms. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der REiNS-Arbeitsgruppe. Diese empfehlen als Responsekriterium für die Beurteilung des

Therapieansprechens und der Krankheitsprogression eine Volumenreduktion bzw. -zunahme um 20 %, da dies als geeigneter Schwellenwert für das reproduzierbare Erfassen kleiner Volumenveränderungen angesehen wird [8].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung sind einige Unsicherheiten zu berücksichtigen. Wie von der REINS-Gruppe beschrieben, ist eine volumetrische MRT-Analyse grundsätzlich zur Bestimmung der Volumenänderung plexiformer Neurofibrome geeignet. Es handelt sich bei plexiformen Neurofibromen jedoch häufig um sehr komplexe und diffuse Strukturen, die im MRT zum Teil schwierig vom umliegenden Gewebe abzugrenzen sind, und bei denen es durch externe Faktoren zu natürlich auftretenden Volumenschwankungen kommen kann [8]. Dadurch bestehen Unsicherheiten, inwiefern eine genaue und reproduzierbare volumetrische Messung bei allen ausgewählten Zielläsionen ausreichend umsetzbar ist, um auch Volumenveränderungen im niedrigen Prozentbereich abbilden zu können. Darüber hinaus können bei den Patientinnen und Patienten neben den analysierten Läsionen gegebenenfalls weitere klinisch relevante plexiforme Neurofibrome vorliegen, die in den vorgelegten Analysen nicht erfasst werden.

Ungeachtet der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Volumenänderung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Patientenrelevanz des Endpunkts Volumenänderung

Je nach Größe und Lokalisation können plexiforme Neurofibrome eine sehr individuelle Symptomatik hervorrufen. Häufige, zum Teil schwerwiegende Symptome können beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen und Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe sein. Läsionen im sichtbaren Bereich können darüber hinaus deutliche Entstellungen verursachen. Dies kann relevante Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben, beispielsweise in Form von psychischen Belastungen und Einschränkungen im Alltag.

Insgesamt ist daher nachvollziehbar, dass durch eine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome eine spürbare Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann.

Wie groß die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen, ist jedoch für jede Patientin oder jeden Patienten individuell und hängt insbesondere von der Größe und Lokalisation der plexiformen Neurofibrome ab. Allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist somit keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität einzelner Patientinnen und Patienten möglich. Lediglich bei einer vollständigen Rückbildung des

Schmerzspitzen werden in der vorliegenden Indikation daher als patientenrelevant eingeschätzt.

Der pU legt für chronische Schmerzen und Schmerzspitzen jeweils Auswertungen der PAIN Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PAINS-pNF) vor, die durch das National Cancer Institute (NCI) unter Einbindung von Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 gezielt dazu entwickelt wurde, die durch plexiforme Neurofibrome bedingte Schmerzsymptomatik zu erfassen [11]. Die Erfassung erfolgt täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs. Die Bewertung der Schmerzen erfolgt für eine von einer Ärztin / einem Arzt festgelegten Zielläsion. Chronische Schmerzen und Schmerzspitzen werden jeweils über eine 11-stufige NRS (0 [keine Tumorschmerzen] bis 10 [größtmöglicher Tumorschmerz]) erfasst. Diese werden für das vorliegende Anwendungsgebiet als geeignet zur Erhebung der von plexiformen Neurofibromen bedingten Schmerzspitzen und chronischen Schmerzen eingeschätzt.

In der Studie KOMET wird für Schmerzspitzen der Maximalwert in den elektronischen Tagebucheinträgen eines Zyklus (28 Tage) herangezogen. Für chronische Schmerzen wird ein Durchschnittswert über 28 Tage gebildet. Dabei gelten unterschiedliche Mindestanforderungen: Im Screening muss der Durchschnittswert auf Tagebucheinträgen für mindestens 4 von 7 Tagen in mindestens 2 verschiedenen Wochen basieren, im Studienverlauf auf Einträge für mindestens 4 von 7 Tagen in mindestens 3 verschiedenen Wochen. Die mittels NRS erhobenen Operationalisierungen chronischer Schmerzen und Schmerzspitzen erfassen damit jeweils patientenberichtete Schmerzwerte eines gesamten 28-tägigen Zyklus.

Zusätzlich legt der pU für die Endpunkte Schmerzspitzen und chronische Schmerzen weitere Auswertungen basierend auf dem Patient Global Impression of Severity (PGIS), und dem Patient Global Impression of Change (PGIC) vor. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen NRS werden mit dem PGIS und PGIC die Veränderung von chronischem Schmerz und Schmerzspitzen jeweils nur zu einzelnen Visiten eines Zyklus erfasst. Der PGIS und PGIC werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Schmerzlinderung chronischer Schmerzen

Der pU legt darüber hinaus Auswertungen für den Endpunkt Schmerzlinderung vor, definiert als chronische Schmerzen erfasst auf Basis der NRS für chronische Schmerzen (siehe oben) und der zusätzlichen Bedingung, dass keine Erhöhung der Schmerzmedikation erfolgte. Dieser Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da chronische Schmerzen bereits über die NRS hinreichend abgebildet werden.

Beeinträchtigung durch Schmerzen

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen ist in der vorliegenden Indikation relevant. Der pU legt Operationalisierungen erhoben mittels Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma (PII-pNF) [11] vor. Schon zu Studienbeginn liegen in beiden Behandlungsarmen für über 30 % (34 % vs. 32 %) der Patientinnen und Patienten keine vollständig ausgefüllten Fragebogen vor, sodass die Validität der vorgelegten Daten unklar bleibt. Die vom pU vorgelegten Analysen zu dem Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Psychosoziale Morbidität erhoben mit dem PlexiQoL

Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen berichten teils erhebliche krankheitsbedingte Beeinträchtigungen ihres äußeren Erscheinungsbildes, ihrer sozialen Beziehungen und ihrer Unabhängigkeit im Alltag [12]. Dementsprechend wird der Endpunkt psychosoziale Morbidität in der vorliegenden Indikation grundsätzlich als relevant eingeschätzt.

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen des PlexiQoL vor und ordnet diese der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Skalen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten den Einfluss der Erkrankung auf die psychische, physische und soziale Funktion bzw. Wohlbefinden betrachten und mindestens diese 3 Dimensionen abbilden. Der PlexiQoL erfasst jedoch ausschließlich soziale und psychische Aspekte bei Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 assoziierten plexiformen Neurofibromen und wird daher der Morbidität zugeordnet. Der PlexiQoL besteht aus 18 Items die jeweils mit „true“ (1 Punkt) oder „not true“ (0 Punkte) beantwortet werden. Es wird ein Gesamtscore gebildet. Dabei bedeutet eine höhere Punktezahl eine höhere psychosoziale Belastung [13]. Die Erhebung erfolgte elektronisch jeweils zum Screening, Studienbeginn und während der randomisierten Phase jeweils zu Tag 28 der Zyklen 2, 4, 8 und 12 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch. Der PlexiQoL wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Der Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit wird in der vorliegenden Indikation als relevanter Endpunkt eingeschätzt [14]. In der Studie KOMET wurde die körperliche Funktionsfähigkeit über 3 Items der Physical Function Short Form 8c (PF8c; v2.0) [15] des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) erhoben. Der vollständige PROMIS-PF8c umfasst 8 Items zur Erhebung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist dieses generische Instrument zur Erhebung der von Patientinnen und Patienten wahrgenommenen körperlichen Funktion geeignet. Der pU begründet die Auswahl der 3 Items nicht. Das selektive Herausziehen einzelner Items aus einem validierten Instrument ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hautempfindungen erhoben mit dem Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen von 3 Items zu Hautempfindungen vor, die dem PedsQL Neurofibromatosis Module in der Version 3.0 (Version für junge Erwachsene) [16] entnommen wurden.

Der pU macht keine Angaben dazu, warum er ausschließlich 3 Items erhebt und nicht den kompletten Fragebogen. Das PedsQL Neurofibromatosis Module wurde mit Beteiligung von Betroffenen entwickelt und ist in Gänze für die Indikation Neurofibromatose Typ 1 validiert. Das Instrument umfasst Items zu verschiedenen Symptomkomplexen der Neurofibromatose Typ 1, u. a. Schmerzen, Hautjucken, Hautempfindungen, kognitive Funktion, Sprache, Feinmotorik, Balance und Sehkraft. Das selektive Herausziehen einzelner Items aus einem validierten Instrument ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Auswertung der PROs zur Morbidität

Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 stellt eine nachhaltige Verbesserung der Symptomatik ein relevantes Therapieziel dar. Plexiforme Neurofibrome zeigen im Erwachsenenalter üblicherweise ein langsam fortschreitendes Tumorwachstum [17]. Die mittlere Zeit seit Diagnose des inoperablen, symptomatischen plexiformen Neurofibroms lag bei den Patientinnen und Patienten in der Studie KOMET bei in etwa 9 vs. 8 Jahren. Entsprechend lange lag die durch das Tumorwachstum bedingte chronisch-progrediente Symptomatik bereits vor. Gemessen an diesem langjährigen Krankheitsverlauf wird eine nachhaltige Verbesserung der Symptomatik gegenüber einer nur kurzzeitigen Verbesserung (beispielsweise von wenigen Wochen) als relevantes Therapieziel angesehen [11]. Entsprechend wird bei der inhaltlichen Betrachtung der vom pU vorgelegten Auswertungen der PROs berücksichtigt, inwiefern die Reduktion der Symptomlast über einen ausreichend langen Zeitraum abgebildet wird.

Der pU legt in Modul 4 B für die eingeschlossenen PROs zur Morbidität Ereigniszeitanalysen vor, jeweils für die Zeit bis zur 1. Verbesserung sowie für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Darüber hinaus stellt der pU Analysen der stetigen Daten mittels gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) in Modul 4 Anhang 4 G ergänzend dar. Die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte mittels MMRM-Analysen war im Studienprotokoll geplant.

Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Bei den vom pU vorgelegten Operationalisierungen der Zeit bis zur 1. Verbesserung bleibt unklar, ob eine Verbesserung dauerhaft bestehen bleibt und damit als relevant eingeschätzt werden kann. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wäre es sinnvoll für die PROs

Responderanalysen (der Verbesserung) zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 48) vorzulegen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite.

Da Responderanalysen zum Ende der randomisierten Studienphase im Dossier des pU nicht vorliegen, werden für die Nutzenbewertung die MMRM-Analysen der PROs herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität ^a	Chronische Schmerzen (NRS)	Schmerzspitzen (NRS)	Beeinträchtigung durch Schmerzen	Psychoziale Morbidität (PlexiQoL)	Körperliche Funktionsfähigkeit	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^c
KOMET	N	N	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	– ^e	H ^d	– ^f	H ^d	H ^d	N	H ^d	H ^d	H ^d
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs). d. unvollständige Beobachtungszeit aus potenziell informativen Gründen e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 f. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NRS: Numerical Rating Scale; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala															

Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird als niedrig bewertet.

Ein unterschiedlich hoher Anteil an Patientinnen und Patienten hat im Interventionsarm (18,3 %) und im Vergleichsarm (12,2 %) vor Ende der randomisierten Behandlungsphase die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Die Verteilung der Abbruchgründe unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte gehen bis Woche 48 in beiden Studienarmen zurück auf ca. 80 %. Insgesamt ergibt sich daraus für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Morbidität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der unvollständigen Beobachtungszeit aus potenziell informativen Gründen.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Selumetinib mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Selumetinib		Placebo		Selumetinib vs. Placebo
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; ^a p-Wert ^b
KOMET					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^c	71	0 (0)	74	0 (0)	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	71	71 (100)	74	68 (91,9)	–
SUEs	71	10 (14,1)	74	9 (12,2)	1,16 [0,50; 2,68]; 0,775
schwere UEs ^d	71	23 (32,4)	74	13 (17,6)	1,84 [1,01; 3,35]; 0,043
Abbruch wegen UEs	71	9 (12,7)	74	5 (6,8)	1,88 [0,66; 5,33]; 0,254
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs)	71	53 (74,7)	74	32 (43,2)	1,73 [1,29; 2,32]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	71	64 (90,1)	74	26 (35,1)	2,57 [1,86; 3,53]; < 0,001
Ödeme peripher (PT, UEs)	71	11 (15,5)	74	1 (1,4)	11,46 [1,52; 86,52]; 0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	71	6 (8,5)	74	1 (1,4)	6,25 [0,77; 50,65]; 0,048
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^d)	71	10 (14,1)	74	1 (1,4)	10,42 [1,37; 79,33]; 0,005
a. RR [95 %-KI] unstratifiziert					
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])					
c. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity) – RCT direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Selumetinib			Placebo			Selumetinib vs. Placebo
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
KOMET							
Morbidity							
chronische Schmerzen (NRS) ^c	68	4,2 (2,5)	-1,29 (0,2)	74	4,3 (2,7)	-0,8 (0,2)	-0,48 [-0,95; -0,01]; 0,048 SMD: -0,33 [-0,66, -0,01] ^d
Schmerzspitzen (NRS) ^c	71	6,6 (2,6)	-1,9 (0,2)	74	6,3 (3,0)	-1,3 (0,2)	-0,62 [-1,20; -0,05]; 0,033 SMD: -0,34 [-0,67; -0,01]
Beeinträchtigung durch Schmerzen				keine geeigneten Daten ^e			
psychosoziale Morbidity (PlexiQoL) ^{f, g}	64	9,3 (4,7)	-0,7 (0,4)	71	8,1 (4,1)	-0,6 (0,4)	-0,03 [-0,96; 0,90]; 0,949
körperliche Funktionsfähigkeit				keine geeigneten Daten ^e			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{g, h}	64	63,5 (19,1)	6,4 (1,7)	71	62,1 (21,2)	5,6 (1,6)	0,74 [-3,30; 4,79]; 0,716
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zum Ende der randomisierten Behandlungsphase) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MMRM mit Behandlung, Zyklus und Region als feste Effekte, Baselinewert als stetige Kovariate und den Interaktionstermen zwischen Behandlung und Zyklus sowie zwischen Baselinewert und Zyklus. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Schmerzen; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 10). d. eigene Berechnung, abweichende Angabe des pU in Modul 4 B e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere psychosoziale Morbidity; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 18). g. MMRM mit Behandlung, Baselinewert, Zyklus, Baselinewert für chronische Schmerzen der Zielläsion und Region als Kovariaten und den Interaktionstermen zwischen Behandlung und Zyklus sowie zwischen Baselinewert und Zyklus. h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Chronische Schmerzen (NRS)

Für den Endpunkt chronische Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzspitzen (NRS)

Für den Endpunkt Schmerzspitzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerzen

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Psychosoziale Morbidität (PlexiQoL)

Für den Endpunkt psychosoziale Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT [bevorzugter Begriff], UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 30 Jahre vs. ≥ 30 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

Chronische Schmerzen (NRS) und Schmerzspitzen (NRS)

Für die Endpunkte chronische Schmerzen und Schmerzspitzen liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
chronische Schmerzen (NRS)	–1,29 vs. –0,8 MWD: –0,48 [–0,95; –0,01]; p = 0,048 SMD: –0,33 [–0,66; –0,01] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzspitzen (NRS)	–1,9 vs. –1,3 MWD: –0,62 [–1,20; –0,05]; p = 0,033 SMD: –0,34 [–0,67; –0,01] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerzen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychosoziale Morbidität (PlexiQoL)	–0,7 vs. –0,6 MWD: –0,03 [–0,96; 0,90]; p = 0,949	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktionsfähigkeit	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	6,4 vs. 5,6 MWD: 0,74 [–3,30; 4,79]; p = 0,716	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	14,1 % vs. 12,2 % RR: 1,16 [0,50; 2,68]; p = 0,775	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	32,4 % vs. 17,6 % RR: 1,84 [1,01; 3,35] RR: 0,54 [0,30; 0,99] ^d ; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	12,7 % vs. 6,8 % RR: 1,88 [0,66; 5,33]; p = 0,254	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs)	74,7 % vs. 43,2 % RR: 1,73 [1,29; 2,32] RR: 0,58 [0,43; 0,78] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	90,1 % vs. 35,1 % RR: 2,57 [1,86; 3,53] RR: 0,39 [0,28; 0,54] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ödeme peripher (PT, UEs)	15,5 % vs. 1,4 % RR: 11,46 [1,52; 86,52] RR: 0,09 [0,01; 0,66] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	8,5 % vs. 1,4 % RR: 6,25 [0,77; 50,65] RR: 0,16 [0,02; 1,30] ^d ; p = 0,048	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	14,1 % vs. 1,4 % RR: 10,42 [1,37; 79,33] RR: 0,10 [0,01; 0,73] ^d ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u). c. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft.		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI _u : untere Grenze des Konfidenzintervalls; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selumetinib im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Ödeme peripher (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerzen und körperliche Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich negative Effekte von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen

Ausmaßes. Darüber hinaus zeigen sich für verschiedene spezifische schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit Ausmaß bis zu erheblich.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse für die Endpunkte chronische Schmerzen und Schmerzspitzen mit statistisch signifikanten, aber nicht relevanten Vorteilen für Selumetinib sind die vorliegenden negativen Effekte bei den Nebenwirkungen nicht ausreichend, um daraus einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 ein Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Erwachsenen.	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie KOMET einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET); Clinical Study Report (DCO2 Primary Analysis) [unveröffentlicht]. 2024.
3. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608>.
4. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. 2025. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00>.
5. AstraZeneca. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005607-39.
6. Chen AP, Coyne GOS, Wolters PL et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. Lancet 2025; 405(10496): 2217-2230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00986-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00986-9).
7. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med 2021; 23(8): 1506-1513. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>.
8. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af>.
9. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln. 10.2025.

10. Buono FD, Grau LE, Sprong ME et al. Pain symptomology, functional impact, and treatment of people with Neurofibromatosis type 1. *J Pain Res* 2019; 12: 2555-2561. <https://doi.org/10.2147/JPR.S209540>.
11. Al Ghriwati N, Struempf K, Martin S et al. Development of patient reported outcome measures assessing tumor pain intensity and tumor pain interference for individuals with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: qualitative findings. *Journal of patient-reported outcomes* 2025; 9(46). <https://doi.org/10.1186/s41687-025-00877-2>.
12. Heaney A, Wilburn J, Langmead S et al. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. *SAGE open medicine* 2019; 7: 1-9. <https://doi.org/10.1177/2050312119829680>.
13. Heaney A, Wilburn J, Rouse M et al. The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Molecular genetics & genomic medicine* 2020; 8(12). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1530>.
14. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings* 2019; 26(3): 259-270. <https://doi.org/10.1007/s10880-018-9584-5>.
15. HealthMeasures. Promis Physical Function; User Manual and Scoring Instructions [online]. 2025 [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Physical_Function_User_Manual_and_Scoring_Instructions_24Nov2025.pdf.
16. Nutakki K, Hingtgen CM, Monahan P et al. Development of the adult PedsQL™ neurofibromatosis type 1 module: initial feasibility, reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11(21). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-21>.
17. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*. 2025.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Selumetinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](Neurofibromatosis OR Plexiform Neurofibroma) AND AREA[BasicSearch](selumetinib OR AZD-6244 OR ARRY-142886)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(selumetinib* OR AZD6244 OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY 142886") AND (Neurofibroma* OR Recklinghausen* OR NF1 OR "NF 1" OR NF-1)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
selumetinib, AZD6244, AZD-6244, ARRY142886, ARRY-142886

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^b und PT^b gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
KOMET		
Gesamtrate UEs	71 (100)	68 (91,9)
Infections and infestations	38 (53,5)	33 (44,6)
COVID-19	11 (15,5)	15 (20,3)
Paronychia	9 (12,7)	3 (4,1)
Blood and lymphatic system disorders	8 (11,3)	11 (14,9)
Anaemia	5 (7,0)	8 (10,8)
Metabolism and nutrition disorders	7 (9,9)	13 (17,6)
Decreased appetite	1 (1,4)	8 (10,8)
Nervous system disorders	20 (28,2)	20 (27,0)
Headache	8 (11,3)	9 (12,2)
Eye disorders	12 (16,9)	9 (12,2)
Respiratory/thoracic/mediastinal disorders	12 (16,9)	12 (16,2)

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
Gastrointestinal disorders	53 (74,7)	32 (43,2)
Diarrhoea	30 (42,3)	9 (12,2)
Nausea	18 (25,4)	12 (16,2)
Vomiting	18 (25,4)	6 (8,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	64 (90,1)	26 (35,1)
Alopecia	13 (18,3)	8 (10,8)
Dermatitis acneiform	42 (59,2)	8 (10,8)
Dry skin	13 (18,3)	4 (5,4)
Rash	11 (15,5)	3 (4,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (26,8)	17 (23,0)
Arthralgia	3 (4,2)	8 (10,8)
Pain in extremity	5 (7,0)	8 (10,8)
General disorders and administration site conditions	36 (50,7)	21 (28,4)
Fatigue	14 (19,7)	10 (13,5)
Oedema peripheral	11 (15,5)	1 (1,4)
Investigations	44 (62,0)	21 (28,4)
Alanine aminotransferase increased	11 (15,5)	5 (6,8)
Aspartate aminotransferase increased	13 (18,3)	4 (5,4)
Blood creatine phosphokinase increased	32 (45,1)	4 (5,4)
Injury or poisoning and procedural complications	11 (15,5)	9 (12,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
KOMET		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	23 (32,4)	13 (17,6)
Infections and infestations	6 (8,5)	1 (1,4)
Nervous system disorders	4 (5,6)	3 (4,1)
Investigations	10 (14,1)	1 (1,4)
Blood creatine phosphokinase increased	5 (7,0)	1 (1,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
KOMET		
Gesamtrate SUE^b	10 (14,1)	9 (12,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selumetinib N = 71	Placebo N = 74
KOMET		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	9 (12,7)	5 (6,8)
Infections and infestations	1 (1,4)	0 (0)
Cellulitis	1 (1,4)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	2 (2,8)	3 (4,1)
Neurofibrosarcoma	1 (1,4)	3 (4,1)
Neurofibrosarcoma recurrent	1 (1,4)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (1,4)
Decreased appetite	0 (0)	1 (1,4)
Psychiatric disorders	1 (1,4)	0 (0)
Psychiatric decompensation	1 (1,4)	0 (0)
Eye disorders	1 (1,4)	0 (0)
Ulcerative keratitis	1 (1,4)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (1,4)	1 (1,4)
Nausea	1 (1,4)	0 (0)
Stomatitis	0 (0)	1 (1,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4,2)	0 (0)
Dermatitis acneiform	2 (2,8)	0 (0)
Nail disorder	1 (1,4)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1,4)	0 (0)
Wound	1 (1,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² KOF, zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF

KOF ^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
≥ 1,90 m ²	50 mg BID

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.

Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder einer inakzeptablen Toxizität.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit

erforderlich sein (empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Fachinformation).

Spezielle Patientengruppen

Die Angaben der Fachinformation zu speziellen Patientengruppen (bspw. eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion) sind zu beachten.

Art der Anwendung

Selumetinib ist zum Einnehmen. Es kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Kapseln werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Die Kapseln dürfen nicht gekaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Arzneimittelfreisetzung beeinträchtigen und die Absorption von Selumetinib beeinflussen könnte.

Selumetinib sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken. Vor Beginn der Behandlung sollte die Fähigkeit der Patienten zum Schlucken einer Kapsel beurteilt werden. Standard-Schlucktechniken für Arzneimittel sollten in der Regel für das Schlucken der Selumetinib-Kapseln ausreichen. Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapsel haben, sollte eine Überweisung an eine geeignete medizinische Fachkraft, wie z. B. einen Logopäden, in Betracht gezogen werden, um geeignete, auf die jeweiligen Patienten zugeschnittene, Methoden zu ermitteln.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie schwere Einschränkung der Leberfunktion.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der Fachinformation (zu Reduktion der LVEF, Okuläre Toxizität, Anomalien der Laborwerte der Leber, Haut- und subkutane Erkrankungen, Vitamin E-Ergänzung, Erstickungsgefahr, Frauen im gebärfähigen Alter) sowie Wechselwirkungen sind zu beachten.

Weitere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung können der Fachinformation zu Selumetinib bzw. Modul 3, Abschnitt 3.4 entnommen werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KOF	Körperoberfläche
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomografie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institutes of Health
NNFF	National Neurofibromatosis Foundation
PN	plexiforme Neurofibrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der plexiformen Neurofibrome (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach handelt es sich bei der Zielpopulation durch die nun erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebiets um Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Operationen, dem stark beeinträchtigenden Erscheinungsbild und weiteren schwerwiegenden Symptomen einem hohen Leidensdruck ausgesetzt sind. Daher sieht der pU einen hohen Bedarf für eine kausale Therapie, um die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung zielgerichtet zu behandeln.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Rate / Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Erwachsene in Deutschland	–	69 602 098 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit NF1	3,3–3,8 pro 10 000	22 969–26 449
3	Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN	23 %–56,4 %	5283–14 920
4	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN	52,5 %	2773–7833
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,1 %	2472–6981
a. sofern nicht anders angegeben GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Erwachsene in Deutschland

Der pU berechnet aus den Angaben zur Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts auf Grundlage des Zensus 2022 die geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Erwachsenen (≥ 18 Jahre) zum 31.12.2024 [2]. Demnach lebten zum Stichtag 69 602 098 Erwachsene in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Zur Ermittlung der Anzahl erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 legt der pU eine Studie von Lammert et al. zugrunde, in der die Prävalenz der NF1 bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulungsuntersuchung bestimmt wurde [3]. Für diese Studie wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152 819 Kinder im Alter von 6 Jahren aus 6 deutschen Bundesländern auf NF1 untersucht. Bei der Diagnoseerstellung haben sich die Ärztinnen und Ärzte auf folgende ausgewählte Diagnosekriterien der National Institutes of Health (NIH) fokussiert:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm)
- sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und / oder der Leistengegend (Freckling)
- Pseudoarthrose der Tibia
- Verwandte bzw. Verwandter 1. Grades mit NF1

Beim Vorhandensein von 2 oder mehr Kriterien wurde eine vorläufige Diagnose durch den Schulärztlichen Dienst gestellt, und die betroffenen Kinder wurden zur abschließenden Diagnosestellung an eine Neurologin oder einen Neurologen oder an eine andere geeignete Spezialistin oder einen anderen geeigneten Spezialisten überwiesen. Insgesamt wurde bei 51

von 152 819 untersuchten Kindern NF1 diagnostiziert. Dies entspricht laut pU einer minimalen Prävalenzrate von 3,3 Fällen pro 10 000 Kinder, die der pU als Untergrenze veranschlagt.

Für die Obergrenze werden 7 weitere Kinder in die obige Prävalenzermittlung eingeschlossen, die zwar mehr als 6 Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm) aufwiesen, für die jedoch keine der weiteren Diagnosemerkmale vorlagen. Der pU geht – wie auch die Autorengruppe – davon aus, dass auch diese Kinder unter einer NF1 leiden. Zum einen begründet er dies damit, dass die Kinder zusätzlich eines der nicht in der Studie untersuchten aber gemäß NIH relevanten Merkmale (Lisch-Knötchen, Optikusgliom oder Neurofibrome bzw. PN [4]) aufgewiesen haben können. Zum anderen würde ein mutmaßlicher Anteil von 5 % der Kinder mit NF1 im Alter von 6 Jahren noch nicht 2 für die Diagnose relevante Kriterien erfüllen. Demnach ergibt sich für die Obergrenze eine Prävalenzrate von 3,8 Fällen pro 10 000 Kinder (58 Kinder mit NF1 von 152 819 untersuchten Kindern).

Der pU überträgt die jeweiligen Prävalenzraten auf die Anzahl der lebenden Personen aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 22 969 bis 26 449 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN

Zur Ermittlung der Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN veranschlagt der pU eine Anteilsspanne von 23,0 % bis 56,4 %.

Die Untergrenze basiert auf einer Publikation von Friedman et al. [5]. Ausgewertet wurden dabei Angaben der National Neurofibromatosis Foundation (NNFF) International Database aus den Jahren 1991 bis 1995 zu insgesamt 1728 Patientinnen und Patienten mit NF1 gemäß den Diagnosekriterien der NIH. Die Daten wurden weltweit an 29 Kliniken erhoben, die auf NF spezialisiert sind. Sofern zu einer Patientin bzw. einem Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten verfügbar waren, wurde der jeweils aktuellste Datensatz für die Auswertung herangezogen. Das Autorenteam berichtet, dass bei 23 % der Patientinnen und Patienten PN festgestellt wurden.

Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Studie von Mautner et al. [6]. Hierbei wurden zunächst 13 Patientinnen und Patienten mit NF1 und malignem peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) im Verhältnis 1:2 einer Kontrollgruppe mit 26 Patientinnen und Patienten mit NF1 ohne MPNST zugeordnet. Auf diese Weise wurden in den Jahren 2004 und 2005 insgesamt 39 Patientinnen und Patienten mit nach den Kriterien der NIH diagnostizierter NF1 mittels Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (MRT) hinsichtlich des Vorkommens von internen PN untersucht. Bei 22 Patientinnen und Patienten wurde mindestens 1 großes (≥ 3 cm) internes PN festgestellt, woraus der pU einen Anteilswert in Höhe von 56,4 % ermittelt.

Durch Übertragung der Spanne von 23,0 % bis 56,4 % auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Spanne von 5283 bis 14 920 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Der pU beschreibt inoperable PN als PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teilweise entfernt werden können.

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die ein symptomatisches sowie inoperables PN aufweisen, verweist der pU auf eine Publikation von Darrigo Junior et al. [7]. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten aus den Jahren 2010 bis 2020 von 2 brasilianischen Kliniken, die auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 spezialisiert sind. Von den insgesamt 491 Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit nach den Kriterien des NIH diagnostizierter NF1 wiesen 176 Patientinnen und Patienten mindestens 1 PN auf. Laut Publikation liegen für 147 dieser Patientinnen und Patienten die Angaben zur Klassifizierung des PN vor, wobei der Publikation zufolge davon die PN bei 77 Patientinnen und Patienten (52,5 %) als symptomatisch und nicht operabel klassifiziert wurden.

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 3 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 2773 bis 7833 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,1 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 2472 bis 6981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist jedoch von einer Überschätzung der Patientenzahl auszugehen. Die maßgeblichen Gründe hierfür sowie weitere kritische Aspekte werden nachfolgend dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Die vom pU ermittelte Prävalenzspanne von 3,3 bis 3,8 Fällen pro 10 000 Erwachsenen [3] ist tendenziell überschätzt, da die Prävalenzraten auf einer Screening-Untersuchung an 6-Jährigen basieren. Der pU argumentiert zwar, dass hinsichtlich der Prävalenzrate keine Unterschiede zwischen den Alterskohorten zu erwarten seien. Das von ihm zur Unterstützung der Argumentation genannte mediane Sterbealter von 59 Jahren (basierend auf einer

US-amerikanischen Kohorte [10]) liegt jedoch deutlich unterhalb des medianen Sterbealters der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung, das in der gleichen Publikation mit 74 Jahren angegeben wird.

Außerdem zeigt eine systematische Übersichtsarbeit von Lee et al. zur Inzidenz bzw. Prävalenz der NF1, dass Erhebungen im Rahmen von bevölkerungsbezogenen Patientenaktenstudien aller Altersgruppen in niedrigeren Prävalenzraten resultieren [11]. Zudem würde in Anbetracht der nachfolgend vom pU herangezogenen Anteilswerte (und deren Erhebung in den jeweils zugrunde gelegten Studien) eine Prävalenzrate aus Patientenaktendaten für die vorliegende Bewertung eine geeignetere Ausgangsbasis darstellen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN

Hinsichtlich der vom pU veranschlagten Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN sind insbesondere folgende Aspekte zu beachten:

Die Untergrenze von Friedman et al. [5] basiert auf einer Auswertung überwiegend minderjähriger Patientinnen und Patienten. Da gemäß der gleichen Studie ein altersabhängiger Anstieg des Auftretens von PN zu beobachten ist, stellt der veranschlagte Anteilswert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NF1 tendenziell eine Unterschätzung dar. Zudem beschreibt die Autorengruppe, dass gemäß der Datenerhebung z. B. die Häufigkeit von identifizierten PN im mittleren Lebensalter abnehmen würde, was jedoch u. a. auf mögliche Codierfehler zurückgeführt wird, sodass im ausgewerteten aktuellsten Datensatz ggf. nicht alle PN erfasst wurden.

Für die Obergrenze von Mautner et al. [6] ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten mit NF1 und MPNST in der zugrunde liegenden Population überrepräsentiert sind. So beträgt deren Anteil aufgrund des Studiendesigns 1 Drittel der gesamten Studienpopulation, während das Lebenszeitrisiko für MPNST bei Patientinnen und Patienten mit NF1 auf ca. 10 % beziffert wird [6]. Aufgrund der Korrelation zwischen dem Auftreten von MPNST und PN [6] führt die Übertragung des Anteilswertes auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 zu einer Überschätzung.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Die Klassifizierungskriterien von PN als symptomatisch sowie inoperabel werden in der Studie [7] nicht näher erläutert. Es ist somit unklar, ob in dem Anteilswert auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen zumindest eine Teilresektion zum Zweck der Symptomlinderung möglich gewesen wäre. Der Publikation ist lediglich ein Hinweis in der Diskussion zu entnehmen, dass eine Operation der PN nur angezeigt sei, sofern lebenswichtige Organe involviert sind oder der Verdacht auf eine maligne Transformation besteht [7]. Dadurch könnten z. B. PN mit einer ausschließlich entstellenden Symptomatik als

symptomatisch sowie inoperabel eingestuft worden sein, bei denen eine Resektion grundsätzlich möglich aber im lokalen Versorgungskontext nicht angezeigt war.

Der für diesen Schritt ermittelte Anteilswert basiert auf einer Patientenaktenanalyse zweier brasilianischer Referenzzentren, die auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NF1 spezialisiert sind [7]. Diesbezüglich ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einerseits unsicher, und der Anteilswert könnte andererseits im Falle einer Selektion von Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik überschätzt sein.

Hinsichtlich der Anteilsberechnung ist zudem unklar, weshalb in der zugrunde liegenden Studie nur bei 147 von 176 Patientinnen und Patienten mit PN eine Klassifizierung der Symptomatik und Operabilität vorgenommen wurde [7].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt bislang 1 Verfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet zur Bewertung von Mirdametininib vor [12]. Im zugehörigen Dossier wurde die Patientenzahl auf 1360 bis 2783 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit NF1 und mindestens 1 symptomatischen sowie inoperablen PN in der GKV beziffert.

Im vorliegenden Verfahren wurde – trotz der Alterseinschränkung auf Erwachsene – eine deutlich höhere Anzahl von 2472 bis 6981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt.

Den Herleitungen liegen unterschiedliche Quellen und Vorgehensweisen zugrunde, die diese Abweichungen bedingen. Dabei sind insbesondere folgende Gründe für die höheren Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren zu nennen:

- die ausschließliche Berücksichtigung von Prävalenzangaben anhand einer Screeningstudie für die Prävalenzbestimmung der NF1 im aktuellen Verfahren (3,3 bis 3,8 Patientinnen und Patienten mit NF1 pro 10 000 Personen [3]) im Vergleich zu den Ergebnissen einer Patientenaktenstudie bzw. einer metaanalytischen Zusammenfassung von 9 verschiedenen Studien im Verfahren zu Mirdametininib (1,818 bis 3,161 Patientinnen und Patienten mit NF1 pro 10 000 Personen [11,13]) sowie
- die Eingrenzung auf symptomatische sowie inoperable PN in einem einzigen Schritt im aktuellen Verfahren (mit einem Anteilswert von 52,5 % [7]) im Vergleich zu 2 Schritten im Verfahren zu Mirdametininib (mit Anteilswerten von 52,15 % [13] für die Symptomatik bzw. 39,38 % bis 40,38 % für das Vorliegen einer Inoperabilität [13,14]; multipliziert insgesamt 20,54 % bis 21,06 %).

Die Patientenzahlen im Verfahren zu Mirdametininib wurden für das dort zu bewertende (breitere) Anwendungsgebiet als überschätzt bewertet [12]. Für die im aktuellen Verfahren zu

bewertende Zielpopulation gibt der pU höhere Patientenzahlen an, sodass für diese von einer umso höheren Überschätzung auszugehen ist. Da keine geeigneteren Daten vorliegen, sind die Angaben aus dem Verfahren zu Mirdametinib – unter Berücksichtigung der in der Bewertung adressierten Unsicherheiten – auch für das vorliegende (engere) Anwendungsgebiet zu bevorzugen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dementsprechend geht er für die nächsten 5 Jahre von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz sowie einer gleichbleibenden Anzahl von 2472 bis 6981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	2472–6981	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überschätzt. Maßgeblich hierfür sind ▪ die Verwendung von Prävalenzraten basierend auf einer Screeningstudie bei 6-Jährigen, ▪ ein überrepräsentierter Anteil von Patientinnen und Patienten mit MPNST für die Bestimmung des Anteils derjenigen mit mindestens 1 PN (betrifft die Obergrenze) sowie ▪ der potenziell überschätzte Anteilswert für symptomatische sowie inoperable PN.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Selumetinib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen. Im Folgenden werden nur die Kosten von Selumetinib bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Selumetinib entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Selumetinib entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel zugrunde. Er berechnet den Verbrauch im Rahmen einer Spanne: Für die Untergrenze berechnet der pU anhand der durchschnittlichen Körpermaße der Probandinnen und Probanden aus der Zulassungsstudie KOMET (Größe: 165 cm; Gewicht: 66 kg) einen Verbrauch von 45 mg 2-mal täglich. Für die Obergrenze berechnet er anhand eines ungewichteten Mittelwertes aus verschiedenen Altersgruppen der Mikrozensusangaben des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (Größe: 173 cm; Gewicht: 77,4 kg) einen Verbrauch von 50 mg 2-mal täglich [15]. Bei Verwendung der vom

Statistischen Bundesamt in derselben Quelle berichteten durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (Größe: 172,5 cm; Gewicht: 77,7 kg) ergibt sich ebenfalls ein Verbrauch von 50 mg 2-mal täglich.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selumetinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Selumetinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation [1] genannte Leistungen wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) als nicht zwingend erforderlich angesehen werden und somit keine zusätzlich notwendigen Leistungen darstellen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selumetinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 292 013,02 € (Verbrauch basierend auf Körpermaßen der KOMET-Studie) bis 324 318,80 € (Verbrauch basierend auf Körpermaßen gemäß Mikrozensus). Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind für die vom pU veranschlagte Verbrauchsspanne plausibel. Wird ausschließlich ein Verbrauch auf Basis von Körpermaßen gemäß Mikrozensus angesetzt, so ergibt sich keine Spanne, sondern die vom pU angegebene Obergrenze stellt die Jahrestherapiekosten dar.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selumetinib ^b	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	292 013,02 ^c – 324 318,80 ^d	0	0	292 013,02 ^c – 324 318,80 ^d	Die Angaben sind für die vom pU veranschlagte Verbrauchsspanne plausibel. Wird ausschließlich ein Verbrauch auf Basis von Körpermaßen gemäß Mikrozensus angesetzt, so ergibt sich keine Spanne, sondern die vom pU angegebene Obergrenze stellt die Jahrestherapiekosten dar.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
a. Angaben des pU b. Bei einem Vergleich von Selumetinib gegenüber BSC allein sind – wie vom pU ebenfalls angegeben – Kosten von BSC auch für Selumetinib zusätzlich zu berücksichtigen. c. basierend auf durchschnittlichen Körpermaßen der Probandinnen und Probanden der KOMET-Studie d. basierend auf durchschnittlichen Körpermaßen gemäß Mikrozensus 2021 BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Selumetinib in der Zielpopulation gemacht werden können. Er benennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation, geht jedoch lediglich von einer geringen Anzahl an Betroffenen aus, für die aufgrund der Kontraindikationen eine Behandlung mit Selumetinib nicht geeignet ist.

Laut pU erfolgt die Behandlung mit Selumetinib überwiegend ambulant.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln. 10.2025.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
3. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141(1): 71-74. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.1.71>.
4. National Institutes of Health. Neurofibromatosis: Conference statement. Arch Neurol 1988; 45(5): 575-578.
5. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 1997; 70(2): 138-143. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970516\)70:2<138::aid-ajmg7>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<138::aid-ajmg7>3.0.co;2-u).
6. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro Oncol 2008; 10(4): 593-598. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-011>.
7. Darrigo Junior LG, Ferraz VEdF, Cormedi MCV et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. Brain and behavior 2022; 12(6): e2599. <https://doi.org/10.1002/brb3.2599>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025 [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Code: 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0001/>.
10. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet 2001; 68(5): 1110-1118. <https://doi.org/10.1086/320121>.
11. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 292. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-28>.

13. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncology and therapy* 2023; 11: 97-110. <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00213-4>.

14. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013; 15(9): 691-697. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.

15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.